GENETIK nedärvning & variation

Nedärvning

Karyotyp

Kromosomala syndrom

avvikelser i det normala antalet kromosomer dvs disomi 2N
↓
även i struktur

Trisomi 2N+1
Nullisomi 2N-2
Tetrasomi 2N+2
Monosomi 2N-1
Pentasomi 2N+3

orsakas av:
- Non disjunction – felaktig separation
- Isokromosomer – delvisa duplikationer eller delitioner, ex fel klyvning i celldelningen

Meios I/II ger olika utfall

alla gener kan leda till en sjukdom om de har en mutation = variation

- SNP
- Indels
- CNV
- Tandem

varje genetisk variation har sitt ursprung ur en unik händelse

Hur händelsen sker avgör effekten:

Effekt (ev)
- promotor region
- enhancer
- kodande region
- (splice site)

Ingen effekt
- icke kodande region
- synonym SNP i kodande region

Genetiska begrepp

Genotyp: specifik genuppsättning
Fenotyp: genotyp som uttrycks
Allel: variant av gen
Loci: vad allelen kodar för

Genetisk variation

Mutation <1%
Polymorfi >1%

Beräkning av allelfrekvens:

Beräknas på 2 alleler per individ undantag könsceller

$$\frac{\text{antal alleler}}{\text{totala allelmängden}}$$

ex.
50 personer
3 med aa
20 med Aa
27 med AA

Hur många A?

$$\frac{(20 \cdot 1 + 27 \cdot 2)}{50 \cdot 2} = 74\%$$

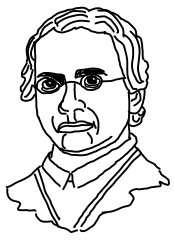
Haplotyper

närliggande alleler som oftast ärvs tsm.
olika haplotypblock – ovanligt med överkorsning.

Variation: Ytterligare en faktor till den genetiska variationen. Sker under meios. Alleler på samma kromosom kan ärvas oberoende av varandra. Överkorsningen påverkas av avståndet samt om en sekvens är en hotspot.

om fenotypen ger uttryck kan bero på dominanta och recessiva anlag

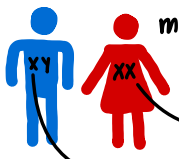
- dominanta: oftast pga "gain of function" behöver bara uttryckas av en allel för att bli en fenotyp
- recessiva: oftast pga "loss of function" behöver uttryckas 2 alleler för att bli en fenotyp



Mendels genetik: Stämmer inte helt

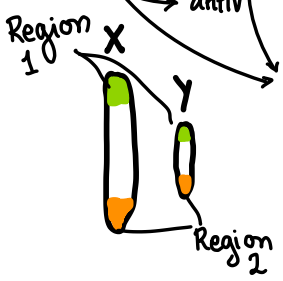
1. Segregering av alleler – ej för könsceller
2. Oberoende urval, "oberoende enheter" – gener kan vara kopplade till varandra
3. full dominans – penetrans finns

Könsbunden nedärvning – gäller andra regler än för autosomala kromosomer



män och kvinnor har olika kromosomuppsättningar

- en av kvinnans X inaktiveras, vilken det sker på är slumpmässigt
- aktiv
- Pseudoautosomala regionerna inaktiveras inte. De uttrycks från två kromosomer hos män och kvinnor. På en kromosom är det två regioner. PAR1 & PAR2

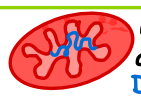


imprintningen ärvs till alla dotterceller

- histonmetylering
- sker tidigt efter befruktningen. 2 veckor

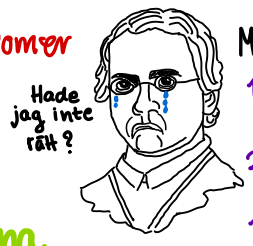
Atypisk nedärvning

Mitokondriell



eget cirkulärt DNA → 37 gener

detta dna ärvs alltid från mamman till barnen.



Mendels genetik + tillägg & undantag

1. Penetrans vissa anlagsbärare uppvisar inte fenotypen
2. Expressivitet fenotypen uttrycks olika hos olika individer.

1 & 2 kan kombineras

1. Uträkning av penetrans

$$\frac{\text{antal med anlag}}{\text{antal med symptom}} = \text{penetransen}$$

som man säkert kan anta

2. Uträkning av empirisk risk för en specifik individ

penetransen × sannolikhet att bära anlaget

endast en förälder med anlag? dominant
Hoppar över generationer? dominant med penetrans
båda föräldrar har anlaget? recessivt

Anticipation

Sjukdomen orsakas av ett kodon. Den blir värre av fler av dessa kodon. Kan ske vid TANDEM. Proteinets funktion blir sämre vid varje generation.
→ sjukdomen blir värre

Mosaicism

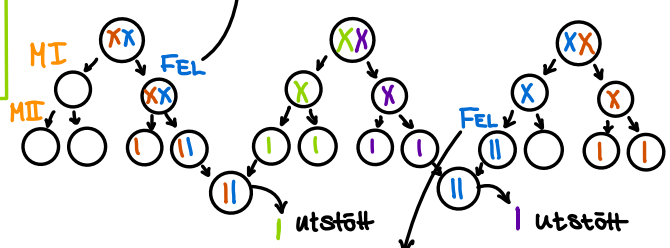
en del har mutationen men inte alla. En individ har genetiskt olika celler.
Somatisk: mildare effekt, beror även på celldelning
Könscell: ärvs vidare, barnet påverkas

Genomisk imprintning

Endast en allel uttrycks, den maternella eller paternella. Dvs den med anlag kan bäras men behöver ej uttryckas – imprintad.

Uniparentell heterodisomi

sker i könscellerna. I en gameter kommer allelerna från samma förälder. Heterodisomi sker i Meios I. Två olika kromosomer från EN förälder.



Uniparentell isodisomi

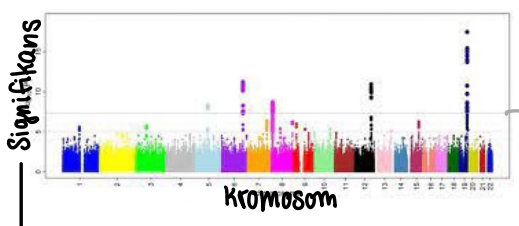
sker i könscellerna. I en gameter kommer allelerna från samma förälder. Isodisomi sker i Meios II, en gameter får två likadana kromosomer från samma förälder.

3 st möjliga nedärvningar:

- **X-bunden dominant**
  Hos pojkar kan detta bli väldigt dödligt (letalt) eftersom de endast har ett X. Hos flickor är endast ett X aktivt men det andra uppvisar fortfarande sin pseudoautosomala region
  → ger mildare symptom
- **X-bunden resecciv**
  Mamman bär på anlaget:
  Pojkar påverkas inte alltid, beroende på vems X de ärver. Ärver de mammans X med anlaget blir de sjuka, annars opåverkade. Flickor blir bärare. Även om de endast är bärare kan inaktiveringen av det friska X vara obalanserat → milda symptom.
  Pappan är bäraren av anlaget:
  Sönerna påverkas inte, de får mannens X. Döttrarna blir bärare eftersom de får en frisk av mamman, men de kan visa symptom.
- **Y-bunden**
  Blir dominat då det endast uttrycks ett Y. Bara hos pojkar.

Genome Wide Association Study

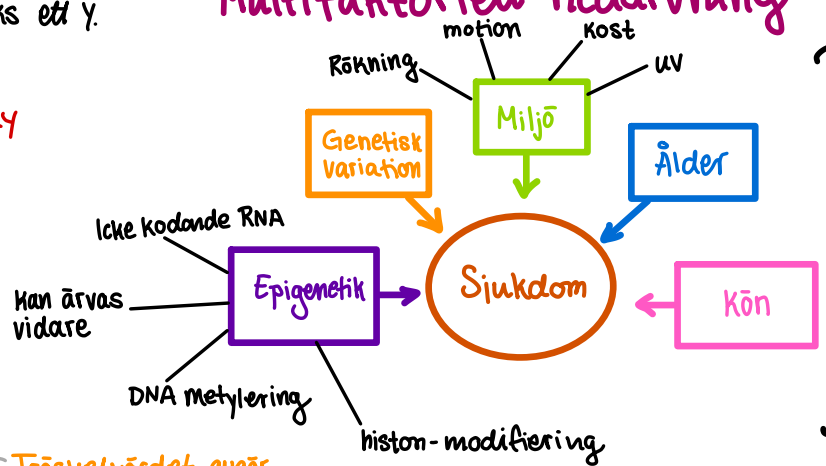
GWAS



mellan koppling av SNP och sjukdom

Tröskelvärdet avgör om variationen kan leda till en sjukdom

Multifaktoriell nedärvning



alla interagerar med varandra